

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):



BLACK BORDERS

- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

U014778-9
S.N. 10/647,449
Group No. 1614

 **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 207 331 A1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: **86107890.5**

(51) Int. Cl.⁴: **C 07 D 295/12**
A 61 K 31/445, A 61 K 9/00

(22) Anmeldetag: **10.06.86**

(30) Priorität: **25.06.85 DE 3522604**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
07.01.87 Patentblatt 87/2

(64) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: **Dr. Karl Thomas GmbH**
Postfach 1755
D-7950 Biberach (Riss)(DE)

(72) Erfinder: **Grell, Wolfgang, Dr. Dipl.-Chem.**
Amriswilstrasse 7
D-7950 Biberach 1(DE)

(54) **Neue feste Formen von 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure, diese Formen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.**

(57) Die Erfindung betrifft neue feste Formen der Verbindung 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure, deren Enantiomere und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, nämlich eine Wirkungen auf den Intermediärstoffwechsel, insbesondere eine blutzuckersenkende Wirkung.

Die neue Verbindung lässt sich nach an und für sich bekannten Verfahren herstellen.

EP 0 207 331 A1

5 Neue feste Formen von 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-
3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure, diese
Formen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Her-
stellung

10 In der nicht vorveröffentlichten EP-A2-0.147.850 vom
10. Juli 1985 wird die Verbindung 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-pi-
peridino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-ben-
zoesäure mit einem Schmelzpunkt von 90-92°C (Aceton/Petrol-
äther; Form (A)) beschrieben. Diese Verbindung wird hierbei
gemäß Beispiel 11 durch katalytische Hydrierung von 2-Äth-
oxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-buten-1-yl)-
15 aminocarbonylmethyl]-benzoesäure erhalten; sie weist, wie
ihre physiologisch verträglichen Additionssalze und ihre
Enantiomeren wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf,
nämlich eine Wirkung auf den Intermediärstoffwechsel, ins-
besondere eine blutzuckersenkende Wirkung.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß man die gleiche Verbindung, nämlich 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure, beim Kristallisieren aus anderen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen in weiteren festen Formen erhält. Die Form (B), welche einen Schmelzpunkt von 140 bis 142°C aufweist, erhält man durch Kristallisation aus einem Äthanol/Wasser-Gemisch; die schaumartige Form (C), die einen Schmelzbereich von 75 bis 85°C aufweist, erhält man aus dem 1:1-Methanol-Addukt (Schmelzpunkt: 85 bis 90°C), das bei Kristallisation aus Methanol anfällt, durch Erwärmen bei 60°C im Vakuum (5 Torr) über Phosphorpentoxid, wobei das Methanol entfernt wird.

Die Formen sind im gelösten Zustand identisch, wie aus den entsprechenden Lösungs-Spektren, z.B. den IR-Spektren in Methylenchlorid (siehe Abbildungen A, B und C) eindeutig hervorgeht. Dagegen unterscheiden sich die Formen im festen Zustand durch ihr Schmelzverhalten und durch ihre Feststoff-Spektren, z.B. durch die entsprechenden IR-KBr-Spektren (siehe Abbildungen A', B' und C').

Zur Messung der Infrarot-Absorption wurden die Formen (A), (B) und (C) in Methylenchlorid gelöst (40 mg Substanz/ml Methylenchlorid) bzw. mit Kaliumbromid innig verrieben und dann hydraulisch zu einer Tablette verpreßt (ca. 1 mg Substanz/300 mg KBr).

Die IR-Spektren wurden im Falle der Lösungen mit einem IR-Spektrometer (Perkin-Elmer Typ 299) in einer Natriumchlorid-Küvette (Schichtdicke 0,2 mm) im Vergleich zu einer reinen Methylenchlorid-Lösung und im Falle der Kaliumbromid-Preßlinge mit einem IR-Spektrometer (Perkin-Elmer Typ 298) im Vergleich zu Luft gemessen.

Die Formen lassen sich durch entsprechende Umkristallisation und Trocknung ineinander überführen. So erhält man durch Um-

kristallisation der hochschmelzenden Form (B) aus Aceton/Petroläther die niedrigschmelzende Form (A), und durch Umkristallisation der niedrigschmelzenden Form (A) aus Ethanol/-Wasser erhält man die hochschmelzende Form (B). Durch Um-

5 kristallisation der hochschmelzenden Form (B) aus Methanol erhält man ein 1:1-Addukt mit Methanol und aus diesem durch Entfernen des Methanols die schaumartige Form (C).

Unabhängig von der Art des angewendeten Verfahrens für die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindung kann man also

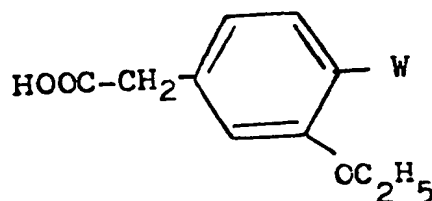
10 durch die Wahl des Lösungsmittels oder des Lösungsmittelgemisches beim Kristallisieren sowie durch entsprechende Trocknung gewünschtermaßen die hochschmelzende oder die niedrigschmelzende Form oder die schaumartige Form herstellen. Dies ist von Bedeutung für die praktische Verwendung

15 der festen Formen, sei es ohne oder mit galenischen Hilfsstoffen in Arzneimitteln, insbesondere zur Senkung des Blutzuckers bei der Behandlung des Typ-II-Diabetes; denn unterschiedliche feste Formen können unterschiedliche Haltbarkeit aufweisen und/oder in vivo unterschiedliches Resorptionsverhalten und somit unterschiedlichen Verlauf der biologischen

20 Wirkung zur Folge haben.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindung 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure nach den in der vorstehend erwähnten nicht veröffentlichten Europäischen Offenlegungsschrift beschriebenen Verfahren, vorzugsweise jedoch durch Umsetzung von

25 3-Methyl-1-(2-piperidino-phenyl)-1-butylamin mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

W eine Carboxygruppe oder eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe darstellt,

oder mit deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch herge-

- 5 stellten reaktionsfähigen Derivaten, erforderlichenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes und die neuen festen Formen (B) und (C) durch anschließende entsprechende Kristallisation, durch abschließende entsprechende Umkristallisation und/oder entsprechende Trocknung.

- 10 Als reaktionsfähige Derivate einer Verbindung der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel kommen beispielsweise deren Ester wie der Methyl-, Äthyl- oder Benzylester, deren Thio-
15 ester wie der Methylthio- oder Äthylthioester, deren Halogenide wie das Säurechlorid, deren Anhydride oder Imidazole in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines die

- 20 Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureäthylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-
25 diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, oder eines die Aminogruppe aktivierenden Mittels, z.B. Phosphortrichlorid, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triäthylamin oder Pyridin, welche gleich-
30 zeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Die Umsetzung kann auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden, desweiteren kann während

der Umsetzung entstehendes Wasser durch azeotrope Destillation, z.B. durch Erhitzen mit Toluol am Wasserabscheider, oder durch Zugabe eines Trockenmittels wie Magnesiumsulfat oder Molekularsieb abgetrennt werden.

- 5 Erforderlichenfalls wird die anschließende Abspaltung eines Schutzrestes vorzugsweise hydrolytisch durchgeführt, zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Trichloressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Methanol/Wasser, Äthanol, Äthanol/Wasser, Wasser/-Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches.
- 10
- 15 Ein als Schutzrest verwendeter tert.-Butylrest kann auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure abgespalten werden.
- 20

- Desweiteren kann ein als Schutzrest verwendeter Benzylrest auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Äthanol/Wasser, Eisessig, Essigsäure-äthylester, Dioxan oder Dimethylformamid abgespalten werden.
- 25

- Die anschließende Kristallisation erfolgt in situ aus dem Äthanol/Wasser-haltigem Reaktionsgemisch oder, wie auch eine abschließende Umkristallisation, durch Lösen in einem Äthanol/Wasser-Gemisch, gegebenenfalls unter Erwärmen, und Abkühlen samt gegebenenfalls Anreiben und/oder Animpfen (Form B), oder durch Lösen in Aceton, und Zugabe von Petroläther
- 30

(Form A) oder durch Lösen (gegebenenfalls unter Erwärmen) in Methanol, anschließendes Abkühlen samt Anreiben und/oder Animpfen sowie Erwärmen des isolierten festen Methanol-Adduktes, vorzugsweise im Vakuum, in Gegenwart eines Trocknungsmittels, wie z.B. Phosphorpentoxid (Form C).

Die erhaltene neue Verbindung läßt sich ferner in ihre Salze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen überführen. Als Säuren kommen hierbei beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure und als Basen Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Kalziumhydroxid, Cyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin, Äthylendiamin oder Lysin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen erhält man nach literaturbekannten Verfahren.

Wie bereits eingangs erwähnt, weist die neue Verbindung wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, nämlich eine Wirkung auf den Intermediärstoffwechsel, insbesondere jedoch eine blutzuckersenkende Wirkung.

Beispielsweise wurde die hochschmelzende Form (B) der Verbindung

2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure

auf ihre blutzuckersenkende Eigenschaft wie folgt untersucht:

1. Blutzuckersenkende Wirkung

Die blutzuckersenkende Wirkung der zu untersuchenden Substanz wurde an weiblichen Ratten eigener Zucht mit dem Ge-

wicht von 180-220 g geprüft, welche 24 Stunden vor Versuchsbeginn nüchtern gesetzt wurden. Die zu untersuchende Substanz wurde unmittelbar vor Versuchsbeginn in 1,5%iger Methylcellulose suspendiert und per Schlundsonde appliziert.

- 5 Die Blutentnahme erfolgte unmittelbar vor Substanzapplikation sowie 1, 2, 3 und 4 Stunden danach, jeweils aus dem retroorbitalen Venenplexus. Hiervon wurden jeweils 50 µl mit 0,5 ml 0,33 N Perchlorsäure enteiweißt und zentrifugiert. Im Überstand wurde Glukose nach der Hexokinase-Methode mit
- 10 Hilfe eines Analysenphotometers bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte nach dem t-Test nach Student mit $p = 0,05$ als Signifikanzgrenze.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte in Prozent gegenüber Kontrolle:

15

Substanz	0,1 mg/kg			
	1	2	3	4 h
B	-38	-44	-41	-40

2. Akute Toxizität

- Bei weiblichen und männlichen Mäusen eigener Zucht mit dem
- 20 Gewicht von 20-26 g wurde die toxische Wirkung nach oraler Gabe (Suspension in 1%iger Methylcellulose) einer einmaligen Dosis bei einer Nachbeobachtungszeit von 14 Tagen geprüft:

Substanz	orientierende akute Toxizität
B	> 1000 mg/kg p.o. (0 von 6 Tieren gestorben)

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignet sich die erfindungsgemäß hergestellte Verbindung und eignen sich deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung des Diabetes mellitus. Hierzu lassen sie sich, gegebenenfalls in

5 Kombination mit anderen Wirksubstanzen, in die üblichen galenischen Zubereitungsformen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver oder Suspensionen einarbeiten. Die Einzeldosis am Erwachsenen beträgt hierbei 1-50 mg, vorzugsweise jedoch 2,5 - 20 mg, 1 oder 2 mal täglich.

- 10 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkung:

Die Schmelzpunkte wurden in einem Electrothermal[®] -
Schmelzpunktapparat unter visueller Betrachtung der in einem
einseitig zugeschmolzenen Kapillarröhrchen befindlichen Sub-
5 stanzprobe bestimmt.

Beispiel 1

2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-
aminocarbonylmethyl]-benzoesäure-äthylester

10 Zu einer Lösung von 2,9 g (11,9 mMol) 3-Methyl-1-(2-piperi-
dino-phenyl)-1-butylamin in 29 ml Acetonitril gibt man nach-
einander 3 g (11,9 mMol) 3-Äthoxy-4-äthoxycarbonyl-phenyl-
essigsäure, 3,7 g (14,3 mMol) Triphenylphosphin, 3,3 ml
(23,8 mMol) Triäthylamin und 1,15 ml (11,9 mMol) Tetrachlor-
15 kohlenstoff. Anschließend rührt man 15 Stunden bei Raumtem-
peratur, entfernt dann im Vakuum das Lösungsmittel und ver-
teilt den Rückstand zwischen Äthylacetat und Wasser. Den or-
ganischen Extrakt trocknet man über Natriumsulfat, filtriert
und dampft im Vakuum ein. Den Eindampfrückstand reinigt man
durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol/Aceton =
20 10/1).

Ausbeute: 4,9 g (85 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 143-145°C (Petroläther)

Ber.: C 72,47 H 8,39 N 5,83

Gef.: 72,37 8,45 6,07

25 Beispiel 2

Hochschmelzende Form (B) von 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-
phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure

Man rührt das Gemisch aus 4,7 g (9,7 mMol) 2-Äthoxy-4-[N-(1-

(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure-äthylester und 14,7 ml 1N-Natronlauge in 47 ml Äthanol 2 Stunden bei 60°C, neutralisiert dann mit 14,7 ml 1N-Salzsäure und kühlt auf 0°C ab. Man filtriert vom ausgefallenen farblosen Kristallisat ab, wäscht mit Eiswasser und mit wenig eiskaltem Äthanol und trocknet bei 100°C/1 Torr. Ausbeute: 3,9 g (88 % der Theorie), Schmelzpunkt: 140-142°C

Ber.	C	71,65	H	8,02	N	6,19
10 Gef.		71,90		8,08		6,34

Bei weiterer Umkristallisation aus Äthanol/Wasser (2/1) bleibt der Schmelzpunkt konstant.

Beispiel 3

Niedrigschmelzende Form (A) von 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure

Man löst 1,0 g der hochschmelzenden Form (B) von 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure bei Raumtemperatur in 5 ml Aceton und fügt 5 ml Petroläther (60-70°C) zu. Beim Anreiben tritt allmählich Kristallisation ein. Man fügt nochmals die gleiche Menge Petroläther zu und filtriert nach beendeter Kristallisation ab. Man wäscht mit Petroläther und trocknet das fast farblose Kristallisat 2 Stunden bei 60°C/0,1 Torr. Ausbeute: 0,7 g ,

Schmelzpunkt: 95-98°C (klar ab 135°C)

Ber.	C	71,65	H	8,02	N	6,19
Gef.		71,80		8,04		5,92

Die Spektren dieser Form (siehe Abbildungen A und A') sind identisch mit den Spektren der in der eingangs erwähnten nicht vorveröffentlichten Europäischen Offenlegungsschrift beschriebenen Form (A) vom Schmelzpunkt 90-92°C.

Beispiel 4

Hochschmelzende Form (B) von 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure

- Man löst 1,0 g der niedrigschmelzenden Form (A) von 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure unter Erwärmen auf dem Dampfbad in 10 ml Äthanol/Wasser (2/1). Dann kühlt man auf 0°C ab, wobei Kristallisation eintritt. Man filtriert, wäscht mit wenig eiskaltem Äthanol und trocknet bei 100°C/1 Torr.
- 10 Ausbeute: 0,6 g,
Schmelzpunkt: 140-142°C

Beispiel 5

Schaumartige Form (C) von 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure

- 15 Man löst 1,5 g der hochschmelzenden Form (B) von 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure unter Erwärmen in 5 ml Methanol. Dann kühlt man unter Anreiben auf 0°C ab. Vom ausgefallenen Kristallinat filtriert man ab, wäscht mit wenig kaltem Methanol und trocknet 2 Stunden bei 60°C/0,1 Torr.
- 20 Ausbeute an Addukt (mit 1 x CH₃OH): 1,2 g ,
Schmelzpunkt: 85-90°C
- | | | | | | | |
|--------------------------------|---|-------|---|------|---|------|
| Ber. (x 1 CH ₃ OH): | C | 69,39 | H | 8,32 | N | 5,78 |
| Gef. | | 69,20 | | 8,20 | | 5,92 |
- 25 Das vorstehende Addukt wird durch 24-stündiges Erwärmen bei 60°C/5 Torr über Phosphorpentoxid in die methanol-freie schaumartige Form (C) übergeführt.

Schmelzbereich: 75-85°C

Ber.	C	71,65	H	8,02	N	6,19
Gef.		71,82		8,06		6,03

Beispiel 6

- 5 Tabletten mit 5 mg 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

	Wirksubstanz	(1)	5,0 mg
10	Maisstärke	(2)	62,0 mg
	Milchzucker	(3)	48,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	(4)	4,0 mg
	Magnesiumstearat	(5)	1,0 mg
			<u>120,0 mg</u>

- 15 Herstellungsverfahren:

1, 2, 3 und 4 werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Mischung wird durch ein Sieb mit 1,5 mm Maschenweite gedrückt und bei ca. 45°C getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb mit 1,0 mm Maschenweite geschlagen und
20 mit 5 vermischt. Die fertige Mischung preßt man auf einer Tablettenpresse mit Stempeln von 7 mm Durchmesser, die mit einer Teilerkerbe versehen sind, zu Tabletten.

Tablettengewicht: 120 mg

Beispiel 7

- 25 Dragées mit 2,5 mg 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	(1)	2,5 mg
--------------	-----	--------

Kartoffelstärke	(2)	44,0 mg
Milchzucker	(3)	30,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	(4)	3,0 mg
Magnesiumstearat	(5)	<u>0,5 mg</u>
5		80,0 mg

Herstellungsverfahren:

- 1, 2, 3 und 4 werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat
- 10 anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von 5 werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht.
- 15 Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

Dragéegewicht: 120 mg

Beispiel 8

Tabletten mit 10 mg 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure

20 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	10,0 mg
Milchzucker pulv.	70,0 mg
Maisstärke	31,0 mg
25 Polyvinylpyrrolidon	8,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	120,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Mischung aus der Wirksubstanz, Milchzucker und Maisstärke wird mit einer 20 %igen Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein
5 Sieb mit 1,5 mm Maschenweite granuliert und bei 45°C getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb mit 1 mm Maschenweite gerieben und mit Magnesiumstearat homogen vermischt.

Tablettengewicht: 120 mg
10 Stempel: 7 mm Durchmesser mit Teilkerbe

Beispiel 9

Dragées mit 5 mg 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure

1	Dragéekern enthält:	
15	Wirksubstanz	5,0 mg
	Calciumphosphat sekundär	70,0 mg
	Maisstärke	50,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
20		130,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Mischung aus der Wirksubstanz, Calciumphosphat und Maisstärke wird mit einer 15 %igen Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein
25 Sieb mit 1 mm Maschenweite geschlagen, bei 45°C getrocknet und anschließend durch dasselbe Sieb gerieben. Nach dem Vermischen mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat werden daraus Dragéekerne gepreßt.

Kerngewicht: 130 mg

Stempel: 7 mm Durchmesser

Auf die so hergestellten Dragéekerne wird auf bekannte Art
eine Schicht aus Zucker und Talkum aufgetragen. Die fertigen
5 Dragées werden mit Wachs poliert.

Dragéegewicht: 180 mg

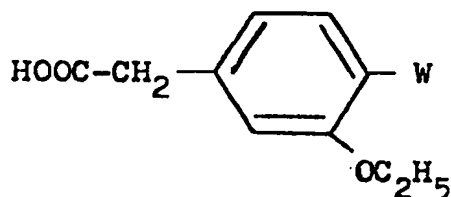
Patentansprüche

1. Zwei neue feste Formen von 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure, gekennzeichnet durch ihre IR(KBr)-Spektren gemäß den
5 Abbildungen B' und C', deren Enantiomere und deren Salze.
2. 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure gemäß Anspruch 1 mit einem Schmelzpunkt von ungefähr 140-142°C, deren Enantiomere und deren Salze.
- 10 3. 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonylmethyl]-benzoesäure gemäß Anspruch 1 mit einem Schmelzpunkt von ungefähr 75-85°C, deren Enantiomere und deren Salze.
- 15 4. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen.
5. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 4 neben gegebenenfalls einem oder mehreren
20 inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
6. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 oder deren physiologisch verträglichen Salze gemäß Anspruch 4 zur Behandlung des Diabetes mellitus.
- 25 7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 4 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

8. Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen gemäß
den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 2-Äthoxy-
4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-aminocarbonyl-
methyl]-benzoesäure aus Äthanol/Wasser oder aus Methanol um-
5 kristallisiert und getrocknet wird und

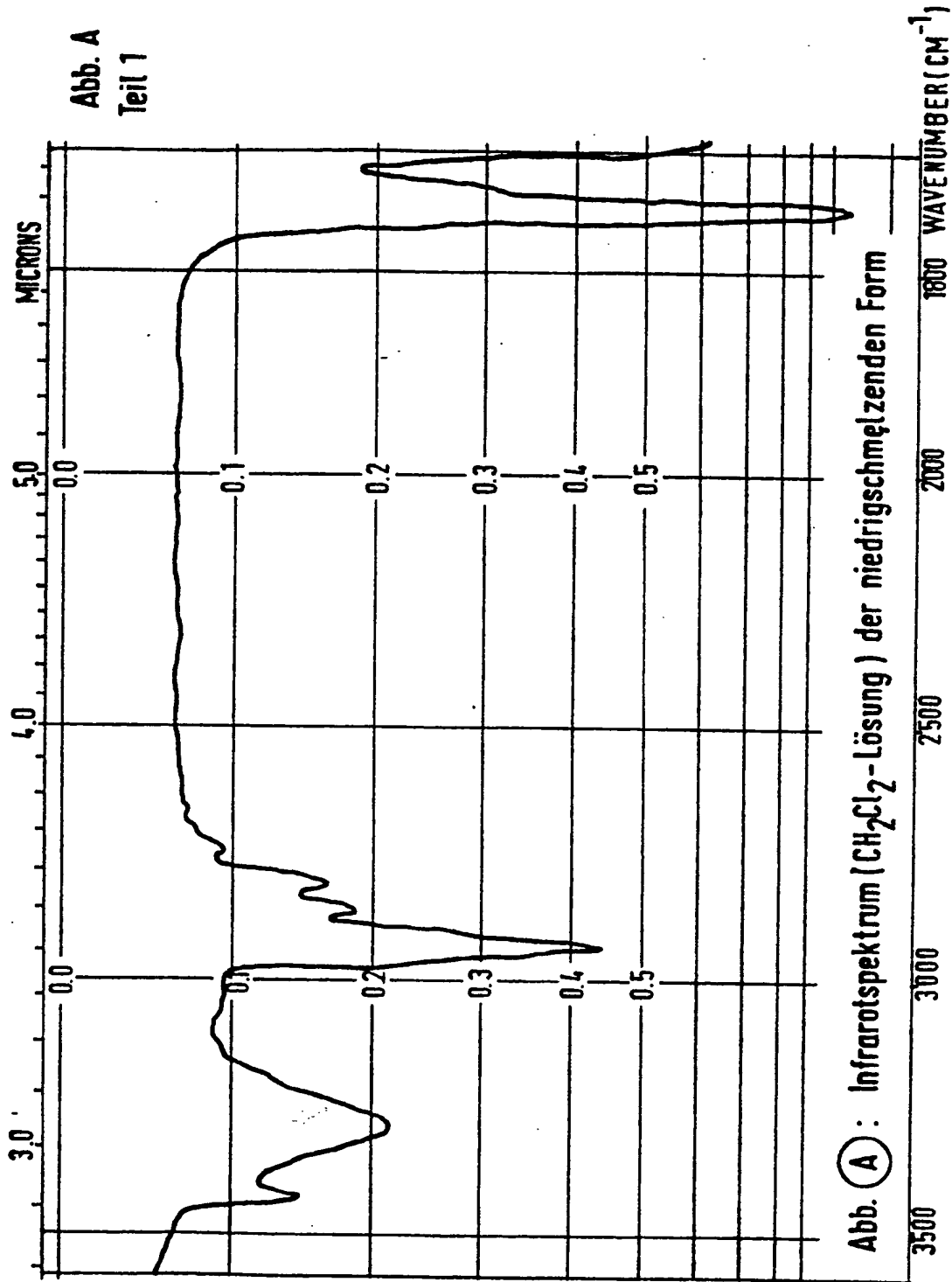
die so erhaltene Verbindung in ihre Salze, insbesondere in
ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen
oder organischen Säuren oder Basen übergeführt wird.

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß
10 2-Äthoxy-4-[N-(1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl)-
aminocarbonyl-methyl]-benzoesäure durch Umsetzung von
3-Methyl-1-(2-piperidino-phenyl)-1-butylamin mit einer
Carbonsäure der allgemeinen Formel

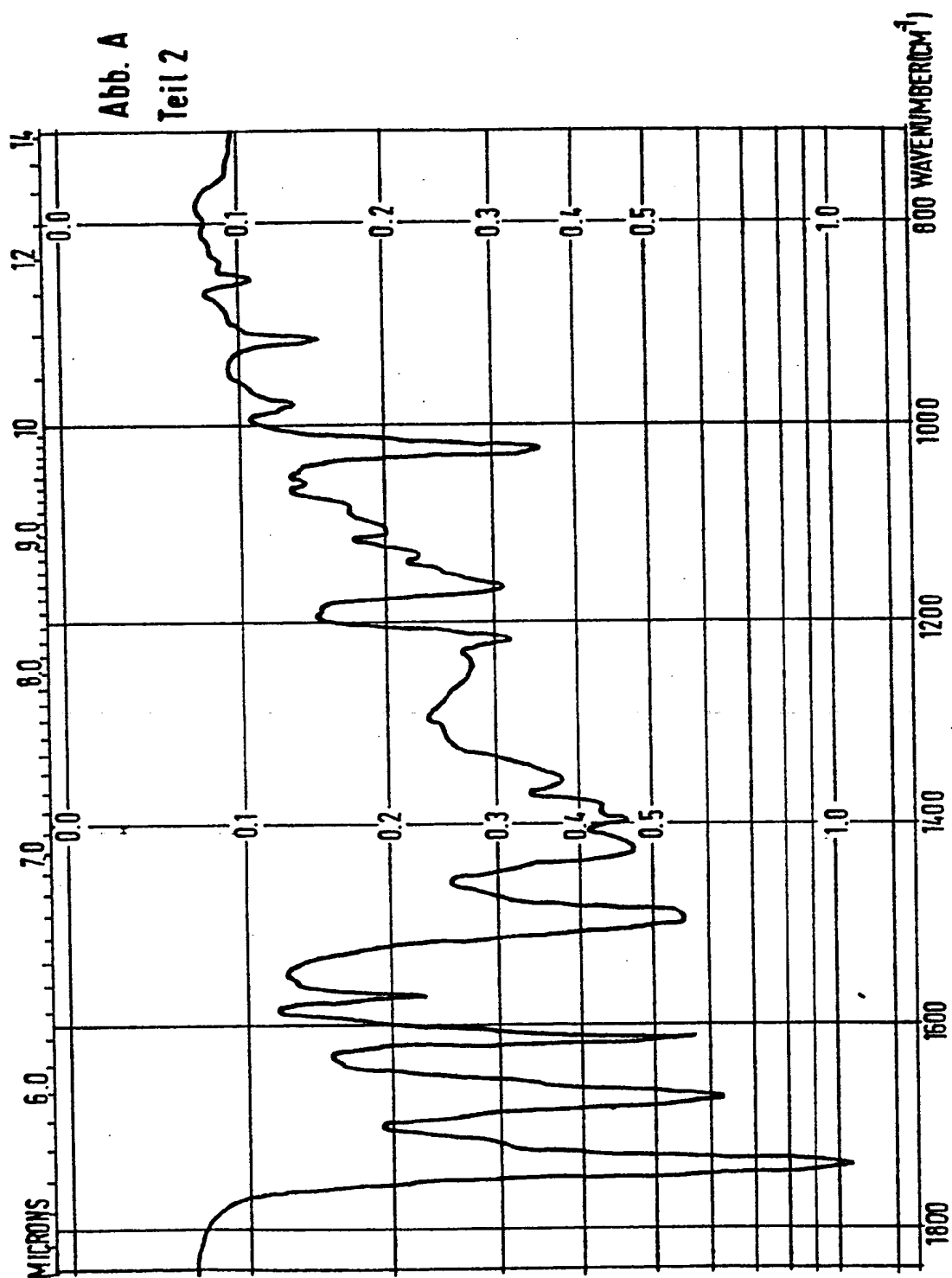


in der
15 W eine Carboxygruppe oder eine durch einen Schutzrest ge-
schützte Carboxygruppe darstellt,
oder mit deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestell-
ten reaktionsfähigen Derivaten hergestellt und erforder-
lichenfalls ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird.

20 10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß
die Umsetzung in einem Lösungsmittel, in Gegenwart eines die
Säure aktivierenden oder eines wasserentziehenden Mittels ge-
gebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären
organischen Base und bei Temperaturen zwischen -25 und 250°C ,
25 vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siede-
temperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt wird.



2 / 12



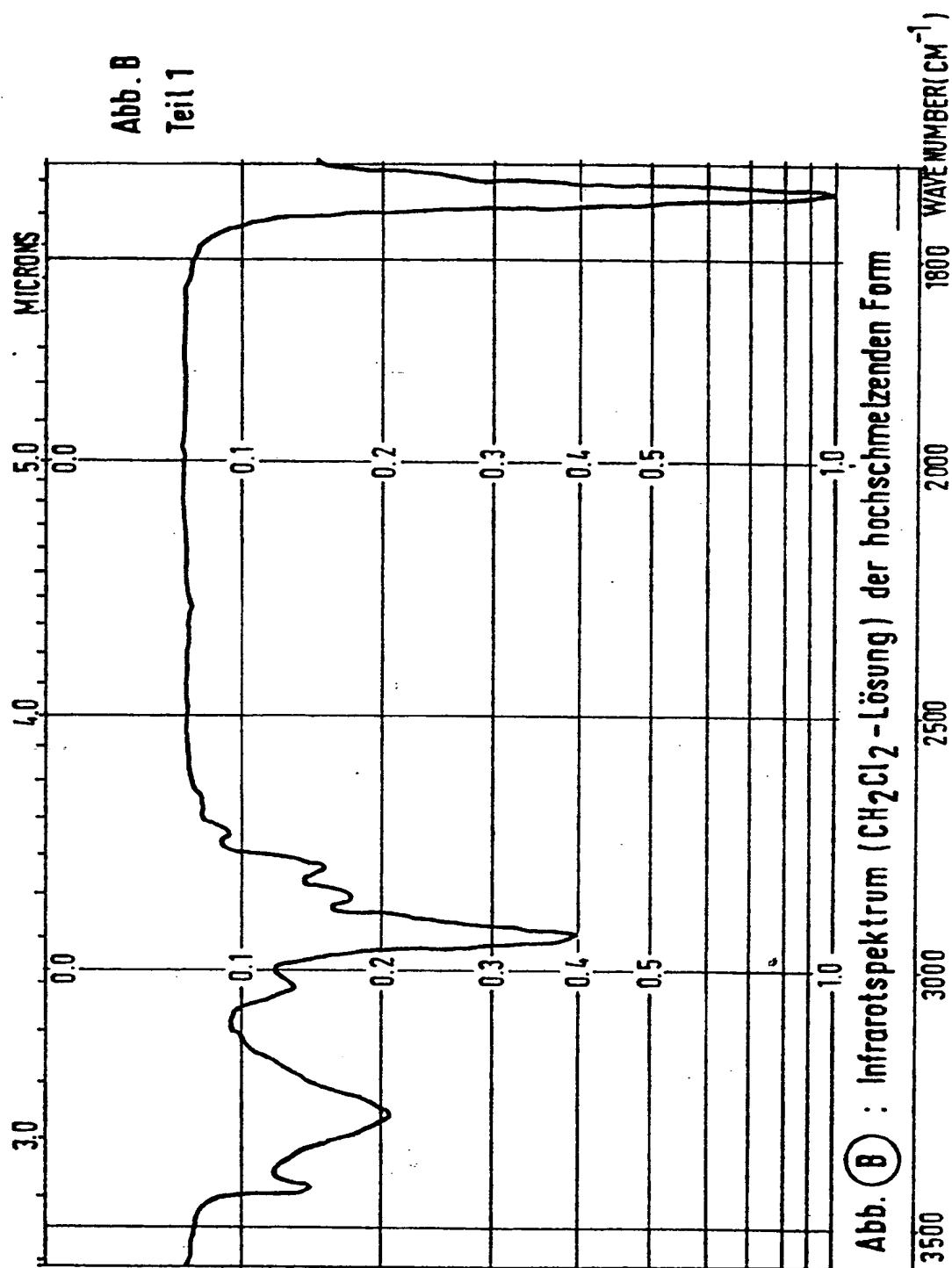
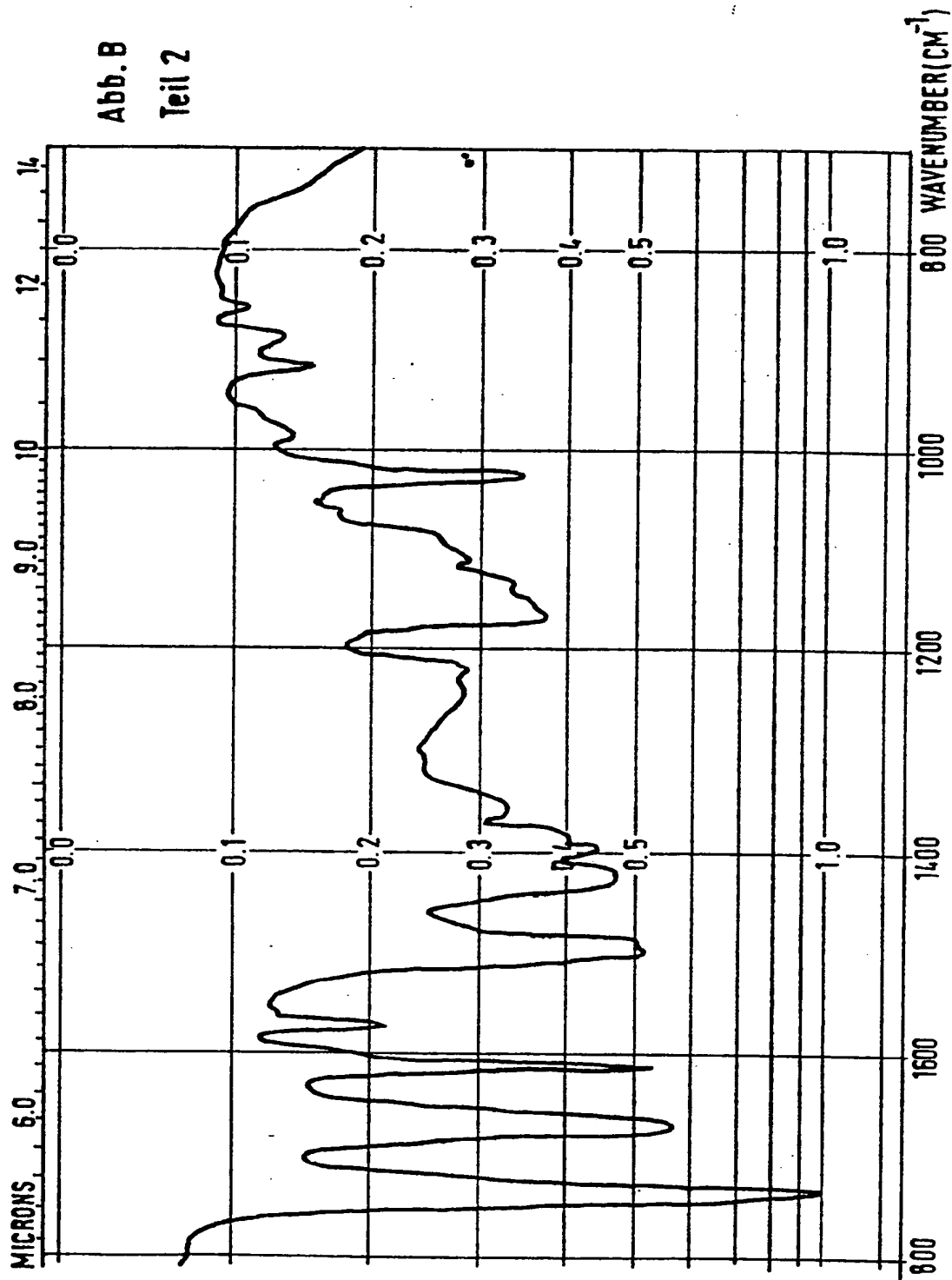
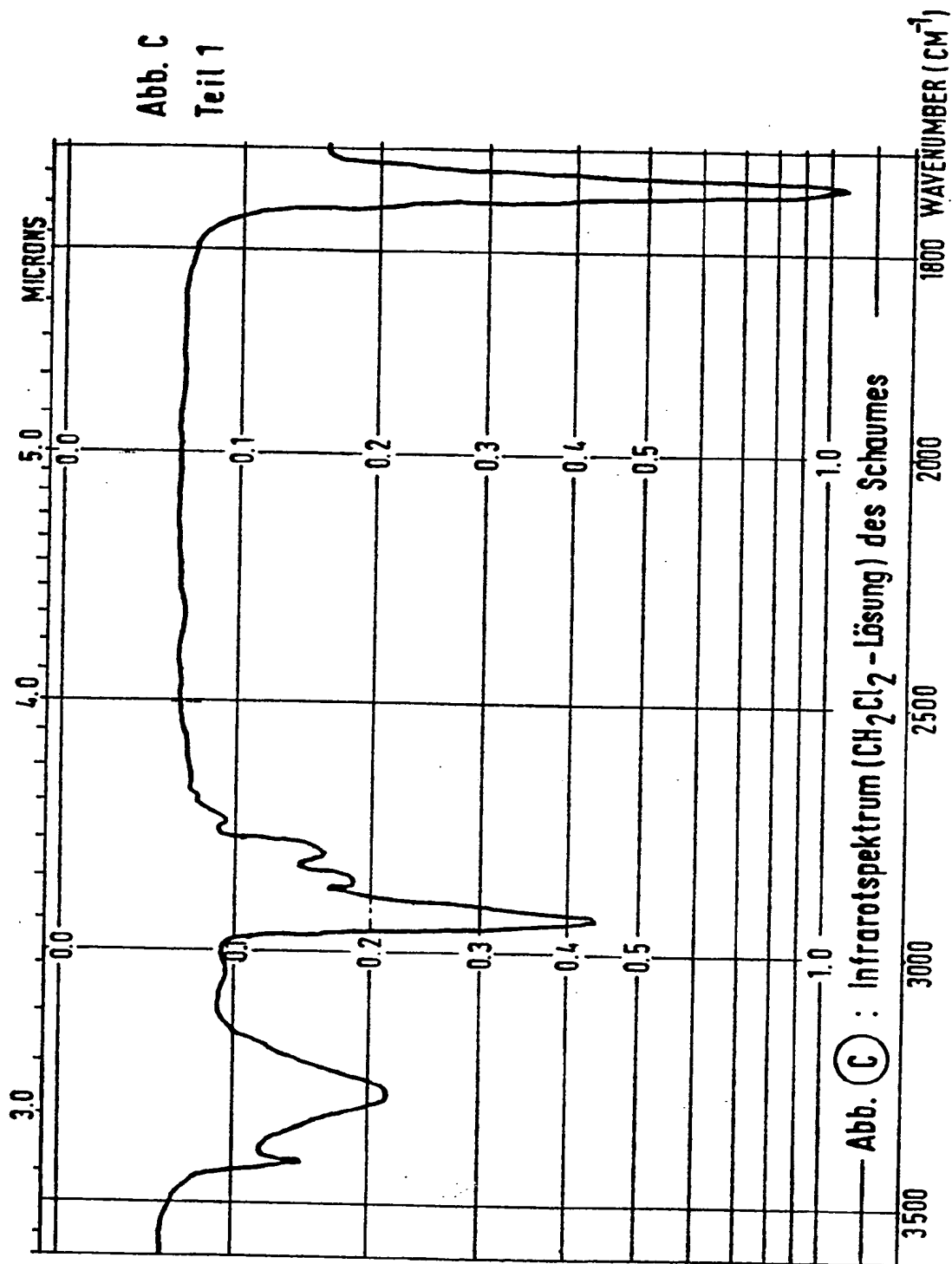


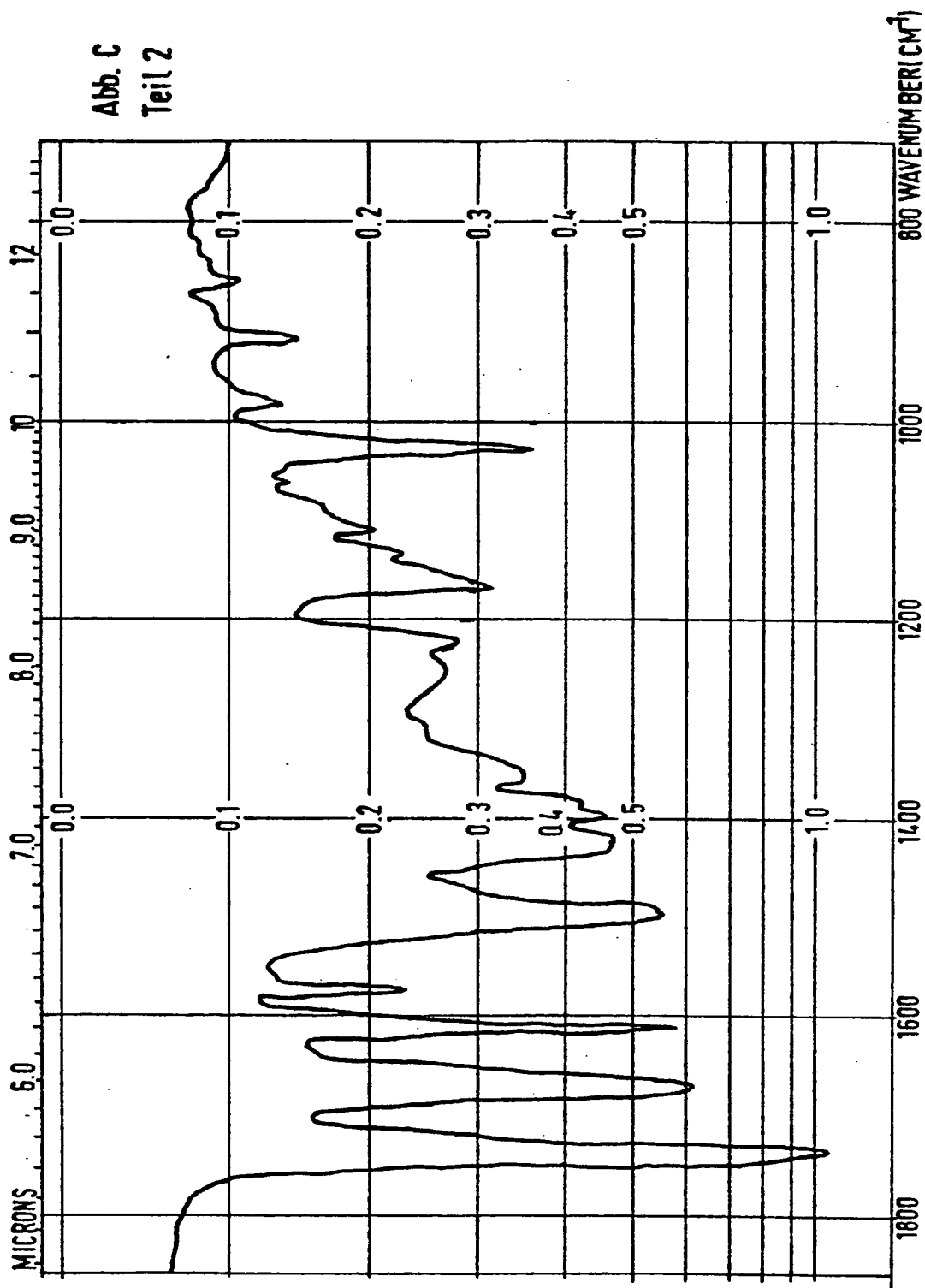
Abb. B

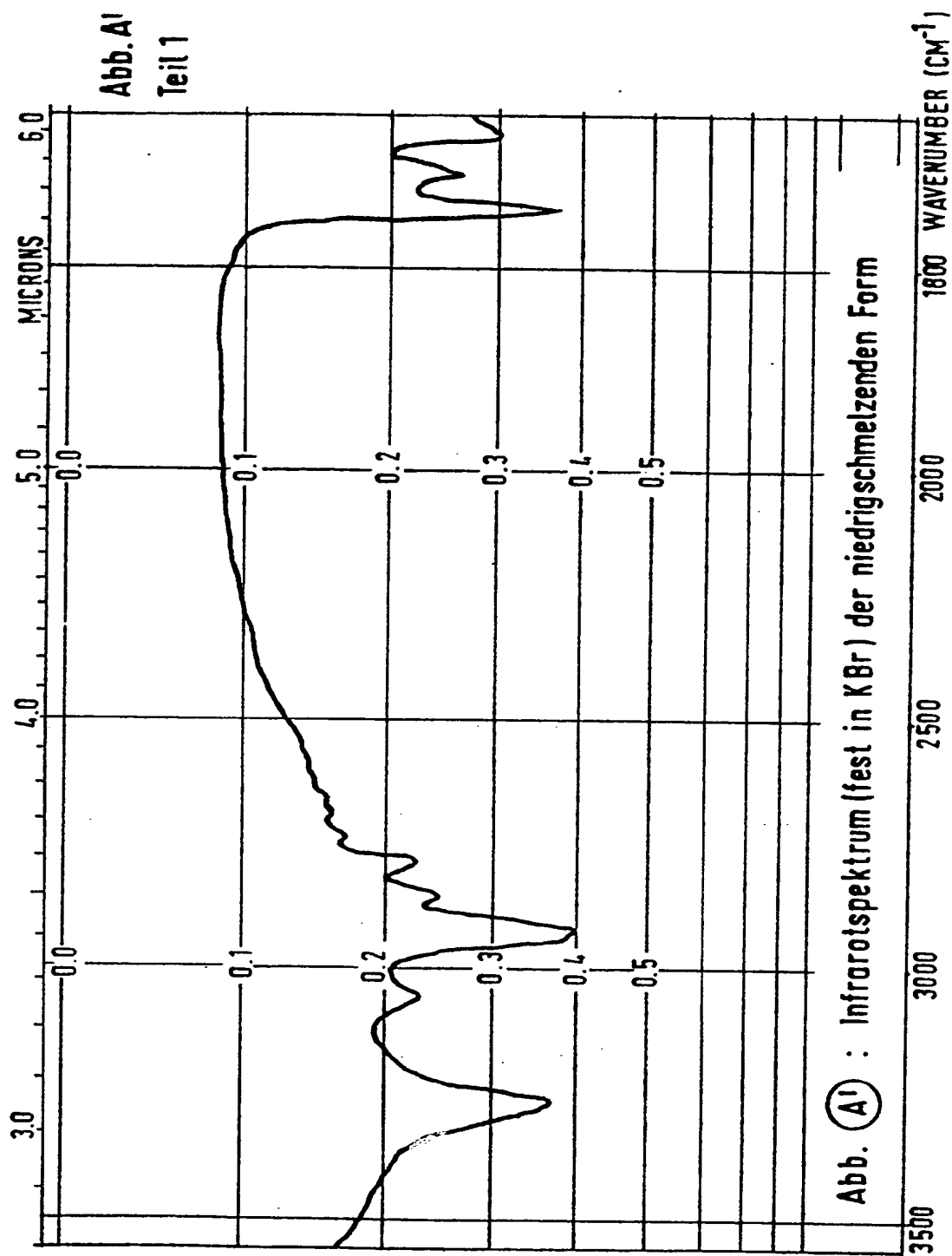
Teil 2

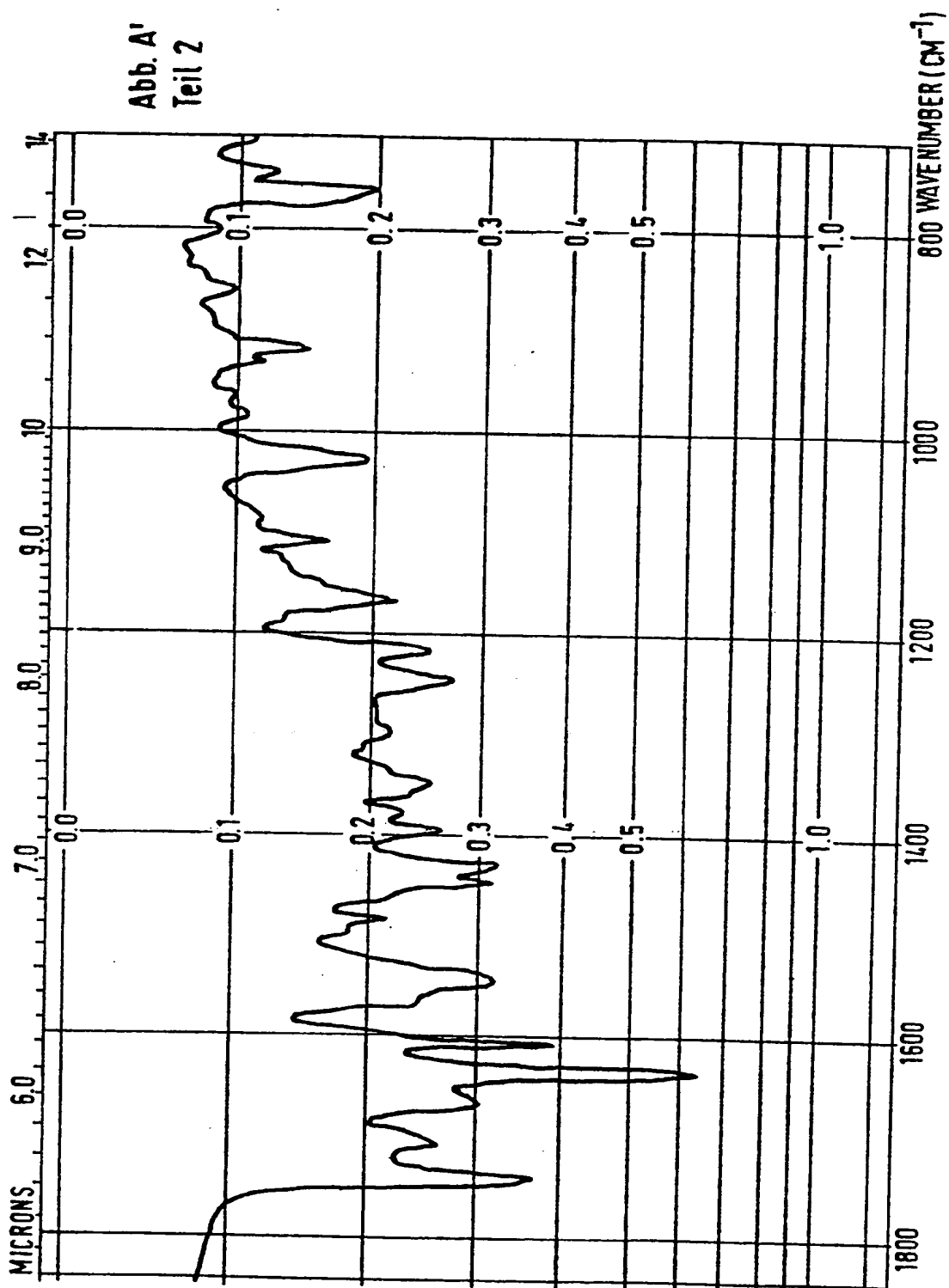


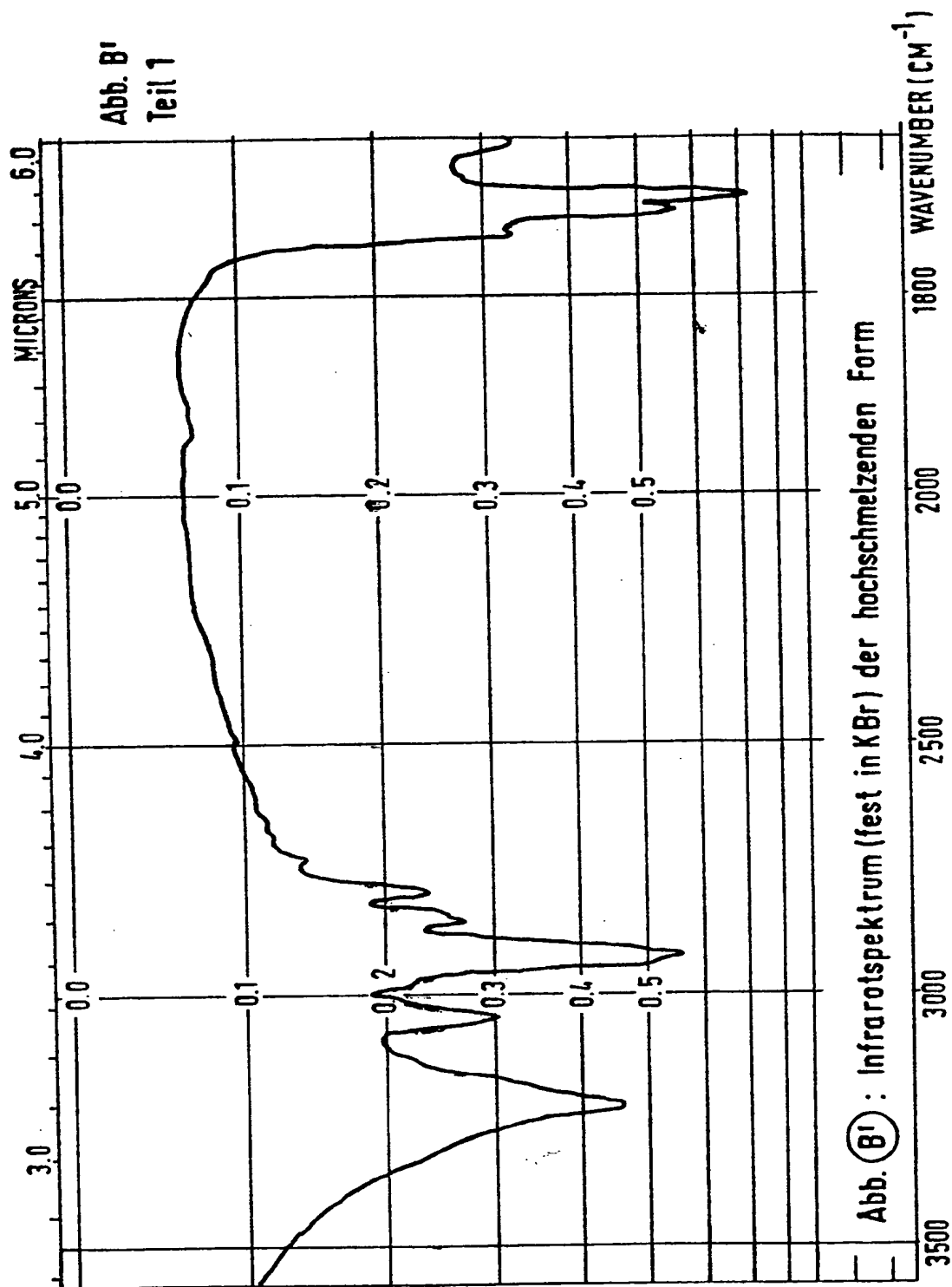


6 / 12

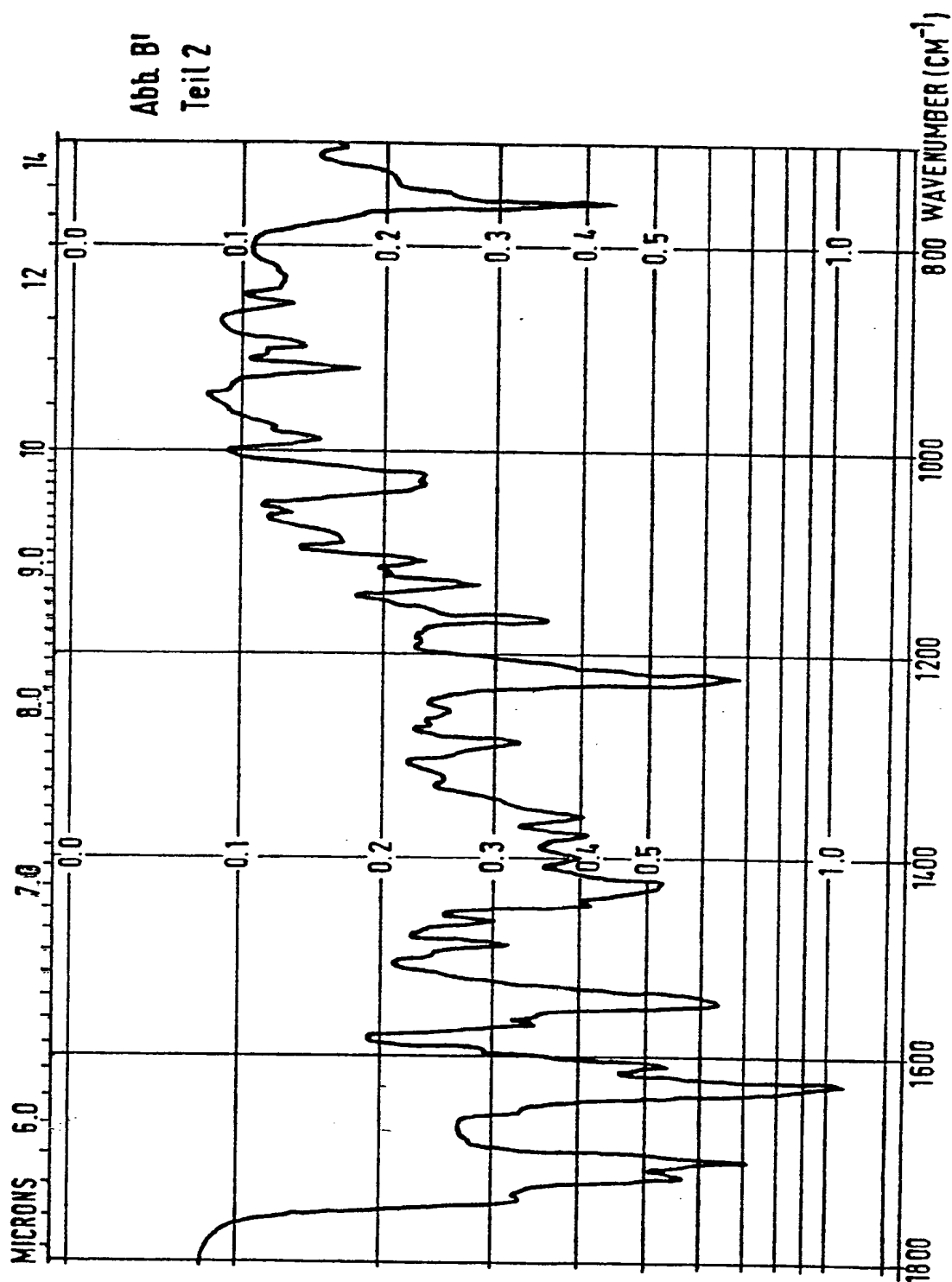


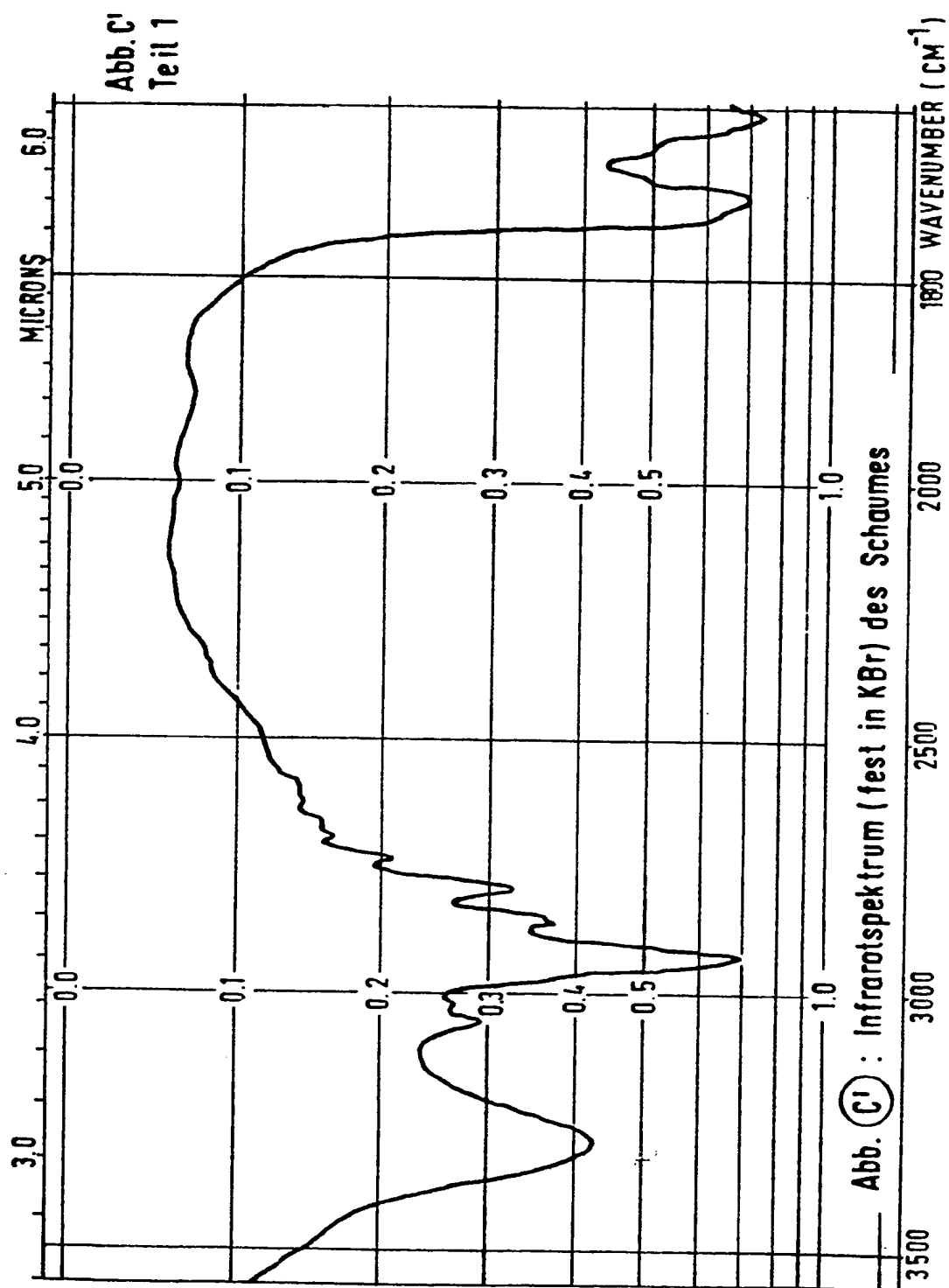






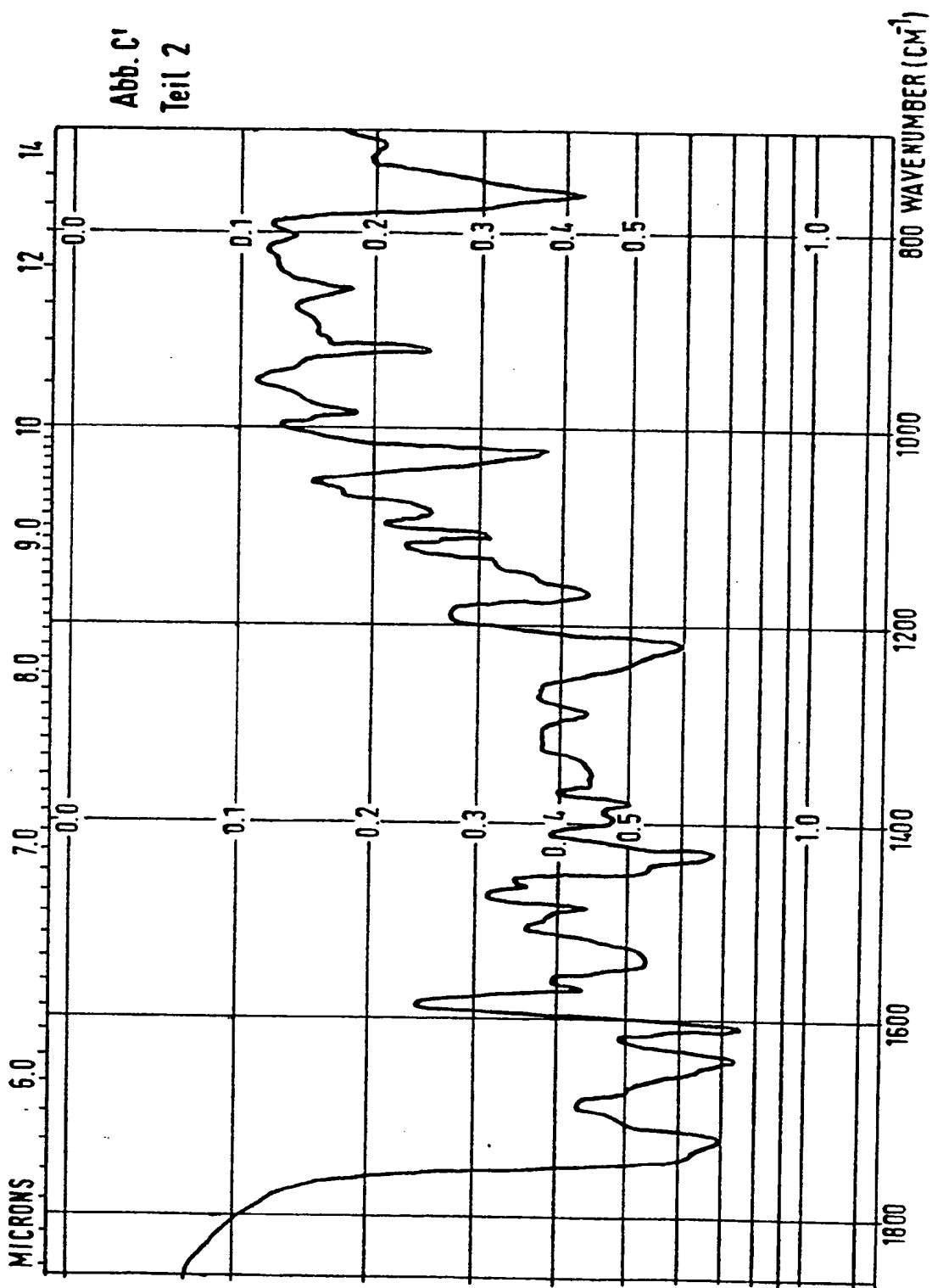
10 / 12





12/12

0207331





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0207331

Nummer der Anmeldung

EP 86 10 7890

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
P, X D	EP-A-0 147 850 (DR. KARL THOMAE GMBH) * Ansprüche 1-4, 7-10; Seite 61, Zeile 22 - Seite 62, Zeile 7 *	1-7	C 07 D 295/12 A 61 K 31/445 A 61 K 9/00
A	* Seite 4, Zeile 20 - Seite 6, Zeile 32 * -----	8-10	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
			C 07 D 295/00 A 61 K 31/00 A 61 K 9/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 22-09-1986	
		Prüfer VAN AMSTERDAM L. J. P.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		E : Älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPA Form 1503 03 82